

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

10/506974

10/506982

PCT/DE 03/01984

25.03.03

#2

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 15 APR 2003	
WIPO	PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

102 10 623.1

Anmeldetag:

11. März 2002

Anmelder/Inhaber:

Haarmann & Reimer GmbH, Holzminden/DE

Bezeichnung:

Alkoxy-substituierte Indane und deren Herstellung

IPC:

C 07 C, G 02 B, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 17. März 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wallner

Alkoxy-substituierte Indane und deren Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft Alkoxy-substituierte Indane, ihre Herstellung und Verwendung sowie die Herstellung und Verwendung der entsprechenden Alkoxy-substituierten Indanone.

1-Indanone sind wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmazeutischen Produkten (EP-A 421 759 und EP-A 404 536) sowie von UV-Filtern (EP-A 823 418, DE-A 10055940.9-44).

Die Herstellung von 1-Indanonen kann durch Oxidation von entsprechend substituierten Indanen mit Oxidationsmitteln wie z.B. Sauerstoff oder Luft in Anwesenheit von Metallkatalysatoren wie z.B. Co-Salzen erfolgen (J. prakt. Chem. 334, 373 (1992)).

Diese Oxidation wird z.B. in EP-A 162 465 anhand von Tri- und Tetramethylindanen mit Hilfe von Chrom- und Kobaltacetoacetat beschrieben.

Desweiteren sind derartige Oxidationen auch mit Imiden wie z.B. N-Hydroxy-phthalimid möglich (J. Org. Chem. 60, 3934 (1995)).

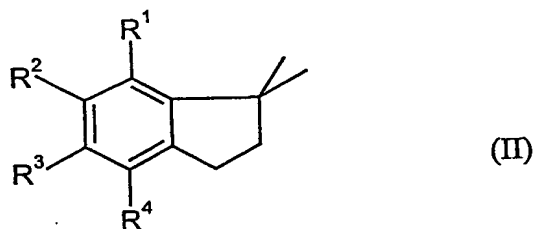
In der Literatur sind für die Herstellung der Indane die Umsetzung von alkyl-substituierten Aromaten wie z.B. Toluol oder Xylol (J. Org. Chem. 54, 1418 (1989)) mit Isopren beschrieben. Phenole oder Kresole können analog, wie dies in DE-A 2 603 835 beschrieben wird, umgesetzt werden, wobei die Ausbeuten allerdings niedrig sind.

Alkoxy-substituierte Indane sind in EP-A 286 523 und EP-A 807 850 in einer breiten allgemeinen Formel umfasst, es werden dort jedoch weder explizit Alkoxy-substituierte Indane noch deren Herstellung beschrieben.

Es bestand somit die Aufgabe, ein geeignetes Herstellungsverfahren für Alkoxy-substituierte Indane und Alkoxy-substituierte 1-Indanone zu finden.

- 5 Überraschenderweise wurde gefunden, dass Alkoxy-substituierte Aromaten bei der Umsetzung mit Isopren (2-Methyl-1,3-butadien) deutlich bessere Ausbeuten liefern als dies bei Phenolen oder Kresolen der Fall ist.

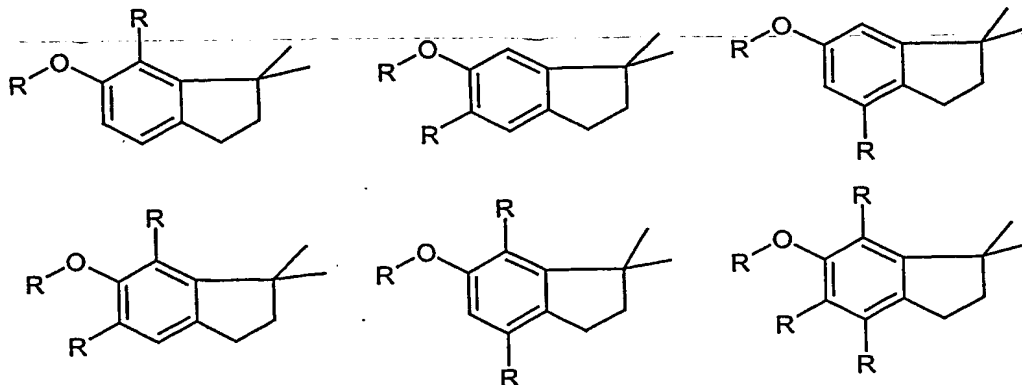
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Alkoxy-substituierte Indane der Formel (II)



wobei

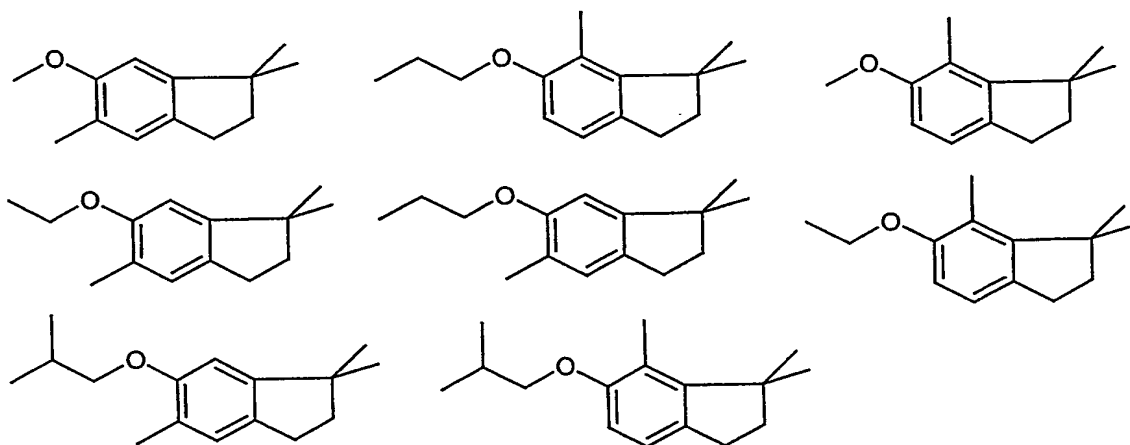
- 15 R^1, R^2, R^3 und R^4 -unabhängig voneinander- Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl oder C_1 - C_8 -Alkoxy sein können, mit der Maßgabe, dass mindestens einer dieser Reste C_1 - C_3 -Alkoxy ist.

Bevorzugte erfindungsgemäße Alkoxy-substituierte Indane sind:



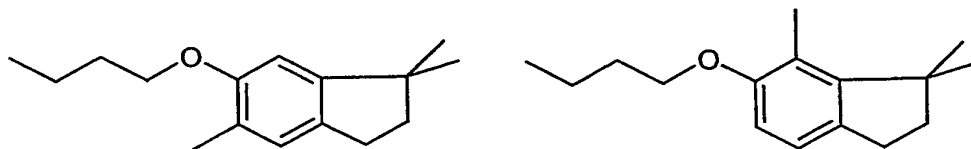
wobei die Substituenten R -unabhängig voneinander- Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder i-Pentyl bedeuten können.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind:



5

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen sind:

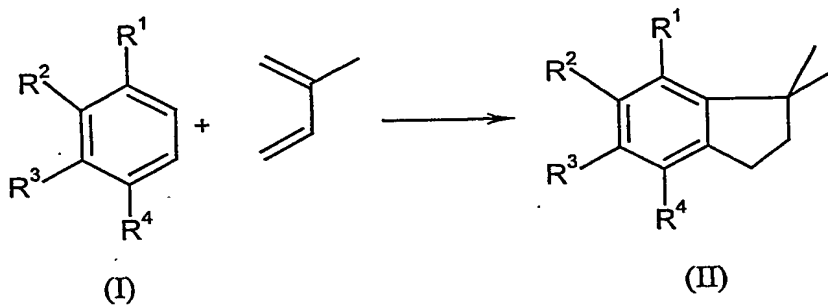


10

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Herstellung von Verbindungen der Formel (II) aus Alkoxy-substituierten Aromaten der Formel (I) und Isopren in Gegenwart eines sauren Katalysators sowie die Verwendung der Verbindungen der Formel (II) zur Herstellung der entsprechenden Alkoxy-substituierten 1-Indanone (III).

15

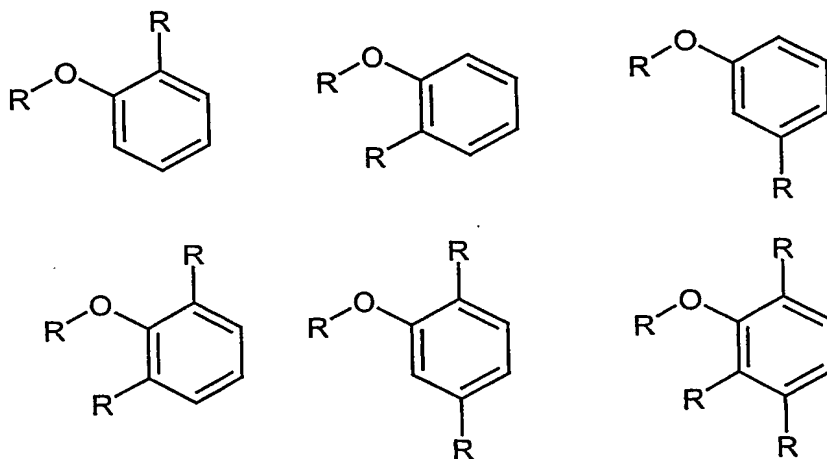
Folgendes Reaktionsschema kann das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) verdeutlichen:



wobei

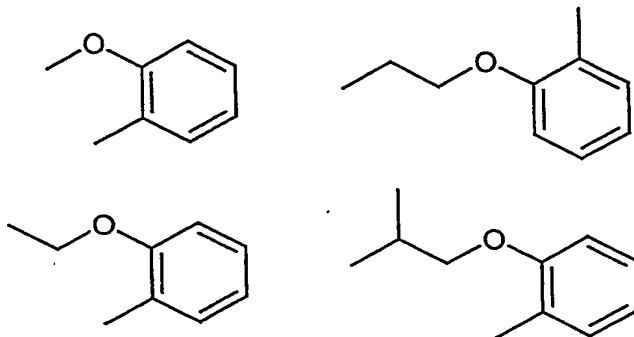
10 R^1, R^2, R^3 und R^4 -unabhängig voneinander- Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl oder C_1 - C_8 -Alkoxy sein können, mit der Maßgabe, dass mindestens einer dieser Reste C_1 - C_8 -Alkoxy ist.

Bevorzugte erfindungsgemäß eingesetzte Alkoxy-substituierten Aromaten sind:

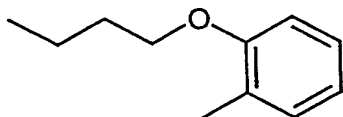


15 wobei die Substituenten R -unabhängig voneinander- Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder i-Pentyl bedeuten können.

Besonders bevorzugte Alkoxy-substituierten Aromaten sind:



Ganz besonders bevorzugt ist:



5

Die Umsetzung der Alkoxy-substituierten Aromaten (I) mit Isopren erfolgt in Gegenwart saurer Katalysatoren. Es können generell übliche Friedel-Crafts-Katalysatoren eingesetzt werden. Als saure Katalysatoren können z.B. anorganische Säuren wie Phosphorsäure, Schwefelsäure oder organische Säuren wie Methansulfonsäure eingesetzt werden. Weitere geeignete Katalysatoren sind Lewis-Säuren wie beispielsweise AlCl_3 , ZnCl_2 , FeCl_3 , TiCl_4 und BF_3 -Addukte. Bevorzugter Katalysator ist Schwefelsäure, besonders bevorzugt ist 70 - 95 gew.%ige Schwefelsäure.

10

Das molare Verhältnis zwischen den Alkoxy-substituierten Aromaten (I) und Isopren liegt bevorzugt zwischen 7:1 und 1:2, besonders bevorzugt zwischen 3:1 und 1:1.

15

Das gewichtsbezogene Verhältnis zwischen den Alkoxy-substituierten Aromaten (I) und Schwefelsäure liegt bevorzugt zwischen 5:1 und 1:1, besonders bevorzugt zwischen 3:1 und 2:1.

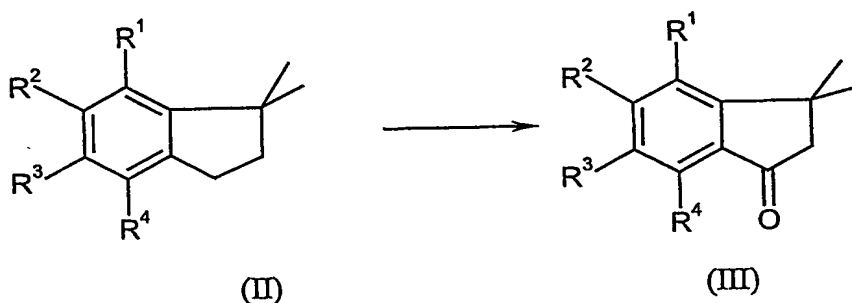
20

Die Reaktionstemperatur liegt vorteilhafterweise zwischen 0 und 100°C, bevorzugt zwischen 20 und 80°C und insbesondere bevorzugt zwischen 30 und 50°C. Die

Reaktionszeit liegt vorteilhafterweise zwischen 10 und 300 min, bevorzugt zwischen 30 und 120 min und insbesondere bevorzugt zwischen 40 und 90 min.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Herstellung von Alkoxy-substituierten 1-Indanonen durch Oxidation von Verbindungen der Formel (II) und die Verwendung neuer Alkoxy-substituierter 1-Indanone zur Herstellung von pharmazeutischen oder agrochemischen Wirkstoffen sowie zur Herstellung von UV-Filtern.

Folgendes Schema kann das Verfahren zur Herstellung der Alkoxy-substituierten 1-Indanone der Formel (III) verdeutlichen:



wobei

R^1 bis R^4 die oben genannte Bedeutung haben.

Generell kann diese Oxidation in Benzylstellung nach literaturbekannten Verfahren erfolgen.

Bevorzugt wird die Oxidation mit Sauerstoff durchgeführt, wobei der Sauerstoff auch mit anderen Gasen verdünnt sein kann. Vorteilhaft ist die Verdünnung mit Inertgasen, besonders vorteilhaft ist die Oxidation mit Luft.

Die Umsetzung kann unter erhöhtem Druck erfolgen. Typischerweise erfolgt die Reaktion bei Drücken im Bereich von 1 bis 50 bar abs.

Diese Oxidation kann insbesondere in Gegenwart von Verbindungen der Metalle Mangan, Eisen, Kobalt, Chrom, Nickel oder Kupfer durchgeführt werden. Bevorzugt sind Halogenide, Nitrate, Sulfate, Oxide, Acetate oder Wolframate der genannten Metalle. Weiterhin können die genannten Metalle als Komplexe mit Chelatbildnern wie z.B. Acetylacetonate, Phthalocyaninen, Porphyrinen, Azaporphyrinen eingesetzt werden. Die Metallverbindungen können als solche oder auch auf Trägern verwendet werden. Weiterhin können die genannten Katalysatoren einzeln oder in Mischungen eingesetzt werden.

Bevorzugte Metalle sind Nickel, Kobalt und Kupfer. Bevorzugte Metallverbindungen sind die Halogenide, Sulfate, Acetate und Acetylacetonate. Besonders bevorzugte Metallverbindungen sind Co-(II)-acetat, Co-(II)-acetylacetonat, Co-(III)-acetylacetonat, Ni-(II)-acetat und Ni-(II)-acetylacetonat.

Die Einsatzmenge der Metallverbindung kann in weiten Bereichen variiert werden und beträgt üblicherweise zwischen 0,00001 und 15 mol%, bevorzugt 0,25 bis 10 mol%.

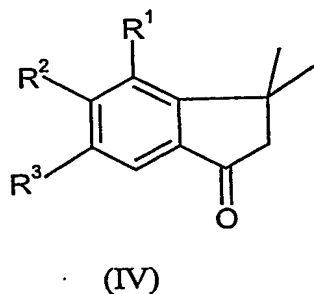
Diese Oxidation kann ebenfalls in Gegenwart von N-Hydroxy-imiden durchgeführt werden. Bevorzugte N-Hydroxy-imide sind N-Hydroxy-succinimid, N-Hydroxy-maleinimid und N-Hydroxy-phthalimid, besonders bevorzugt ist N-Hydroxy-phthalimid. Die Einsatzmenge der N-Hydroxy-imide kann in weiten Bereichen variiert werden und beträgt üblicherweise zwischen 0,001 und 15 mol%, bevorzugt 1 bis 10 mol%.

Ebenfalls vorteilhaft ist die Durchführung der Oxidation in Gegenwart einer Verbindung der oben genannten Metalle und einem N-Hydroxy-imid, bevorzugt einer Ni-(II)-, Co-(II)- oder Co(III)-Verbindung und N-Hydroxy-phthalimid, wobei Co-(II)-acetat, Co-(II)-acetylacetonat, Co-(III)-acetylacetonat, Ni-(II)-acetat und Ni-(II)-acetylacetonat bevorzugt sind.

Die Reaktionstemperaturen liegen typischerweise bei 0 bis 200°C, bevorzugt bei 20 bis 120°C, besonders bevorzugt bei 30 bis 90°C.

- 5 Je nach Konsistenz von Edukten oder Produkten kann ein organisches Verdünnungsmittel verwendet werden. Als Verdünnungsmittel können beispielsweise Kohlenwasserstoffe, Ether, Alkohole, Alkyl- oder Arylnitrile sowie organische Säuren verwendet werden. Besonders geeignet sind niedrigere Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder i-Propanol, niedrigere organische Säuren wie beispielsweise Essigsäure sowie Alkyl- oder Arylnitrile wie beispielsweise Acetonitril oder Benzonitril.

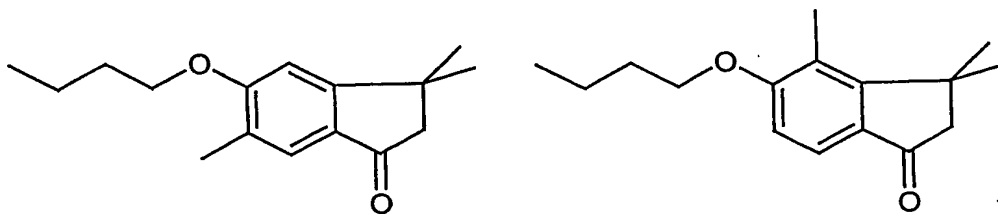
- 15 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Alkoxy-substituierte 1-Indanone der Formel (IV) sowie deren Herstellung nach dem oben beschriebenen Verfahren.



wobei

- 20 R^1 , R^2 und R^3 die oben genannte Bedeutung haben.

Bevorzugte Alkoxy-substituierte 1-Indanone sind:

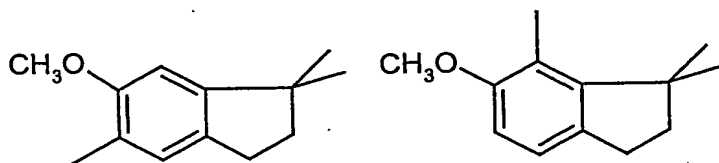


Folgende Beispiele können die Erfindung erläutern:

Beispiele

5 Beispiel 1:

3,3,6-Trimethyl-5-methoxy-indan bzw. 3,3,4-Trimethyl-5-methoxy-indan



10

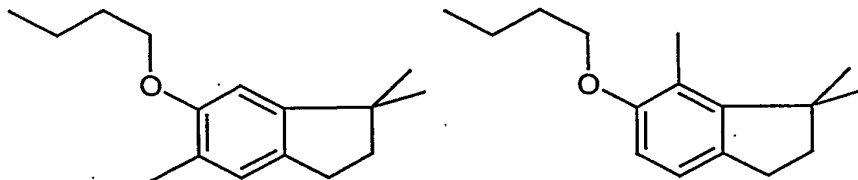
300 g Schwefelsäure (85 gew.-%ig) werden unter Rühren vorgelegt und innerhalb von 50 min mit einem Gemisch aus 732 g o-Kresyl-methylether und 153 g Isopren versetzt. Dabei hält man die Temperatur durch Kühlen auf max. 30°C. Man rührt 20 min bei dieser Temperatur nach, gibt 400 g Wasser hinzu, trennt die Phasen und

15

wäscht mit Natriumbicarbonat neutral. Nach Abdestillieren des überschüssigen o-Kresyl-methyl-ethers erhält man 300 g des Isomerengemischs (Verhältnis 3:1), was einer Ausbeute von 70 % der Theorie entspricht.

20

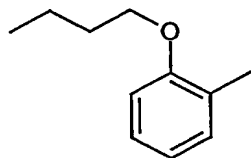
Die beiden Isomere werden an einer 1m-Füllkörperkolonne destillativ getrennt und können einzeln zur Oxidation eingesetzt werden.

Beispiel 2:3,3,6-Trimethyl-5-butoxy-indan bzw. 3,3,4-Trimethyl-5-butoxy-indan

5

Die Umsetzung erfolgt in Analogie zu Beispiel 1, wobei o-Kresyl-butylether eingesetzt wird. Die Ausbeute liegt bei 70 % der Theorie.

10

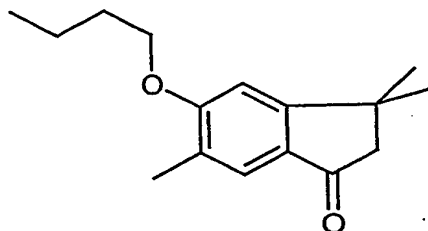
Herstellung von 2-Methyl-butoxy-benzol (o-Kresyl-butylether)

15

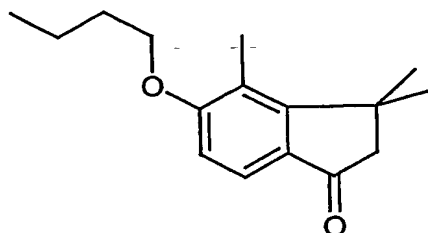
540 g (5,0 mol) o-Kresol, 500 g n-Butanol sowie 560 g (5,0 mol) 50 gew.-%ige Kalilauge werden vorgelegt und am Rückfluss erhitzt, wobei das Wasser azeotrop entfernt wird. Anschließend dosiert man bei Rückfluss innerhalb von 2h 463 g (5,0 mol) n-Butylchlorid zu, wobei weiter Wasser ausgekreist wird. Man rührt nach Dosierung noch weitere 2h, kühlt auf 80°C ab, hydrolysiert mit 800 g Wasser und stellt mit 50 gew.-%iger Schwefelsäure auf pH 4 ein. Die Phasen werden bei 70°C getrennt. Nach Destillation erhält man 794 g Produkt mit einer Reinheit von 94 %.

20

Ausbeute: 90 % der Theorie.

Beispiel 3:**3,3,6-Trimethyl-5-butoxy-indan-1-on**

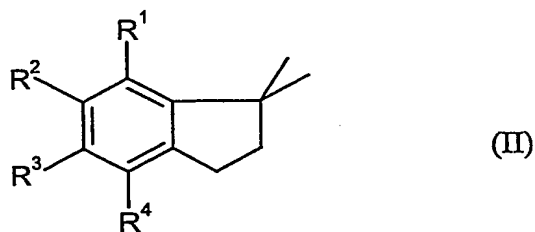
100 g 3,3,6-Trimethyl-5-butoxy-indan werden in 400g Essigsäure gelöst und mit 1 g Co-II-acetat versetzt. Man erhitzt unter Rühren auf 40°C und leitet durch diese Lösung 10 Stunden Sauerstoff. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur gibt man 500 g Wasser und 500 g Methyl-tert.-butylether hinzu. Nach Phasentrennung wäscht man die organische Phase nochmals mit 200 g Wasser nach und destilliert an einer 30 cm-Füllkörperkolonne. Man erhält 80 g 3,3,6-Trimethyl-5-butoxy-indan-1-on, was einer Ausbeute von 75 % d.Th. entspricht. Die Verbindung läßt sich aus Heptan umkristallisieren und man erhält einen weißen Feststoff, Schmelzpunkt: 59°C.

Beispiel 4:**3,3,4-Trimethyl-5-butoxy-indan-1-on**

Die Umsetzung erfolgt in Analogie zu Beispiel 3, wobei 3,3,4-Trimethyl-5-butoxy-indan eingesetzt wird. Die Ausbeute liegt bei 70 % der Theorie.

Patentansprüche:

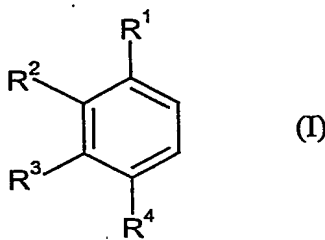
1. Verbindungen der Formel (II)



wobei

R^1, R^2, R^3 und R^4 -unabhängig voneinander- Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl oder C_1 - C_8 -Alkoxy sein können, mit der Maßgabe, dass mindestens einer dieser Reste C_1 - C_8 -Alkoxy ist.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Alkoxy-substituierte Aromaten der Formel (I)

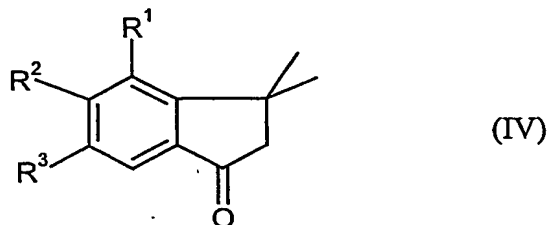


wobei

R^1, R^2, R^3 und R^4 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben,

mit Isopren in Gegenwart eines sauren Katalysators umgesetzt werden.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV)



5 wobei

R^1 bis R^3 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, dass diese aus den Verbindungen der Formel (II)
nach Anspruch 1 durch Oxidation hergestellt werden.

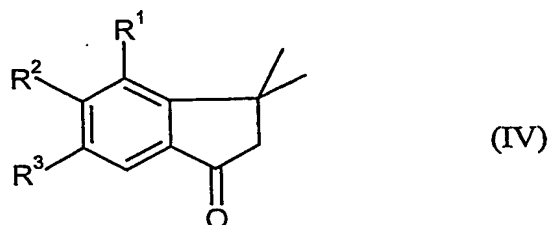
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxidation mit Sauerstoff als Oxidationsmittel durchgeführt wird.

15 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxidation in Gegenwart einer Verbindung der Metalle Mangan, Eisen, Kobalt, Chrom, Nickel oder Kupfer durchgeführt wird.

20 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxidation in Gegenwart eines N-Hydroxy-imids durchgeführt wird.

7. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 3.

8. Verbindungen der Formel (IV)



wobei

R^1 bis R^3 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

9. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 8 zur Herstellung von pharmazeutischen oder agrochemischen Wirkstoffen.
10. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 8 zur Herstellung von UV-Filtern.

Alkoxy-substituierte Indane und deren Herstellung

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Erfindung betrifft Alkoxy-substituierte Indane, ihre Herstellung und Verwendung sowie die Herstellung und Verwendung der entsprechenden Alkoxy-substituierten Indanone.